Aus der Medizinischen Klinik Bern
Direktor: Prof. W. Frey

Die Kreislaufwirkung des Pervitins am ruhenden Gesunden

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Würde eines Doctor medicinae

der

Universität Bern

vorgelegt von

Ulrich Frey

von Basel

Bern / Buchdruckerei Büchler & Co. / 1944

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546501_0012

Aus der Medizinischen Klinik Bern
Direktor: Prof. W. Frey

Die Kreislaufwirkung des Pervitins am ruhenden Gesunden

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Würde eines Doctor medicinae

der

Universität Bern

vorgelegt von

Ulrich Frey

von Basel

Bern / Buchdruckerei Büchler & Co. / 1944

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Walter Frey von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 8. Dezember 1943.

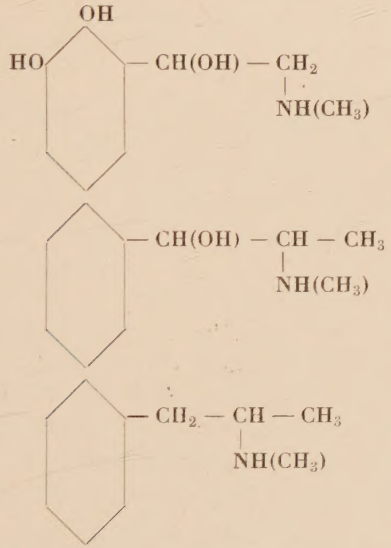
Der Dekan der Medizinischen Fakultät :
Prof. Dr. *E. Glanzmann.*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung

Das Pervitin, dessen Pharmakologie von *Hauschild* (5) beschrieben wurde, ist ein 1-Phenyl-2-methylamino-Propan. Es gehört also in die Reihe der α-Phenylalkylamine, wie das Adrenalin, Ephedrin, Sympatol, Veritol u. a. m. Von diesen Stoffen unterscheidet sich das Pervitin durch das Fehlen jeglicher OH-Gruppe sowohl im Ring, wie in der Seitenkette. Bezüglich der OH-Gruppen steht es dem Ephedrin am nächsten, das nur noch eine OH-Gruppe in der Seitenkette enthält.

Folgende Formeln sollen die chemischen Zusammenhänge zeigen :



Durch den Wegfall dieser letzten OH-Gruppe erhält das Präparat nach *Hauschild* einmal eine stärkere und länger dauernde Wirksamkeit als die ihm chemisch nahe verwandten Stoffe, und ferner wird es dadurch besser per oral anwendbar.

Das allgemeine Wirkungsbild läßt einen zentralerregenden Effekt von einem Kreislaufeffekt unterscheiden.

Die *zentralen Wirkungen* wurden im Tierversuch auch von *Hauschild* an Ratten und weißen Mäusen untersucht. Bei einer Minimaldosis von 0,3 mg/kg Ratte ($= {}^1/_{60}$ Letaldosis) machte sich bei den Tieren eine deutliche motorische Unruhe bemerkbar. An Hand von Bewegungskurven, die mit Hilfe eines Zitterkäfigs von weißen Mäusen aufgenom-

men wurden, konnte die Zunahme der Motorik kurvenmäßig belegt werden.

Beim Menschen ist die zentralerregende Wirkung des Pervitins gekennzeichnet durch eine starke Weckwirkung, durch Hebung des Allgemeingefühls und durch verstärkten Tätigkeitsdrang. Im einzelnen wurden diese mehr psychischen Wirkungen beschrieben von *Püllen* (11), *Flügel* (2), *Graf* (4), *Lemmel, G. und J. Hartwig* (9), *Liebendörfer* (10), *Speckmann* (17), *Stieda* (20) usw. Ferner konnte die oben angedeutete zentrale Wirkung durch viele eigene Beobachtungen bestätigt werden.

Neben der zentralerregenden Wirkung kommt dem Pervitin eine *Kreislaufwirkung* zu. Am auffälligsten ist in dieser Hinsicht die sehr kräftige Blutdruckwirkung, die von *Hauschild* (5) in der oben zitierten Arbeit schon bei sehr geringen Dosen zu erhalten war. Seiner Meinung nach ist der Hauptangriffspunkt der Kreislaufwirkung die Peripherie.

Außerdem erwähnt *Hauschild* die spasmolytische, die Stoffwechselwirkung, die diuretische Wirkung, und schließlich die vegetativ stimulierende, die allerdings nicht als rein sympathicomimetische Wirkung anzusehen sei.

Zufolge dieses großen Wirkungsbereiches wird das Pervitin empfohlen zur Behebung psychischer Hemmungszustände, « für Patienten, deren Genesung nach Operationen durch psychische Faktoren erschwert oder hinausgezogen ist, und in der Rekonvaleszenz », gegen Hypotonie, ferner als Kollapsmittel, als Weckmittel bei Narkosen und schließlich zur Erleichterung von Nachtarbeit und zur Leistungssteigerung bei großen körperlichen Leistungen in Sport und Militär.

Gerade diese letzten Anwendungsgebiete, Sport und Militär, sind von großem Interesse. Von *Lehmann, Straub und Szakall* (8) wurde gezeigt, daß unter Pervitin eine enorme Steigerung der bis zum « Nicht-mehr-Können » geleisteten Arbeit auftritt (Versuche am Fahrradergometer). Dieselben Autoren stellten fest, daß bei diesen Leistungen der Blutdruck nur unwesentlich erhöht werde und das Minutenvolumen unverändert bleibe.

Aus diesem Grunde kam *Szakall* (21) in einer späteren Arbeit zum Schluß, daß die leistungssteigernde Wirkung des Pervitins nicht auf Entlastung oder günstiger Beeinflussung des Kreislaufs oder des Stoffwechsels beruhe, sondern daß es sich um eine restlose Ausnützung der Leistungsreserven handle. Dies nennt er die « Annäherung der subjektiven an die objektive Leistungsgrenze » und betrachtet das Pervitin als reines « Dopingmittel ».

In der vorliegenden Arbeit wurde im Ruheversuch die Kreislaufwirkung des Pervitins untersucht. Mit Hilfe der von *Wezler und Böger* nach den Grundsätzen der *Frank*schen Schule ausgearbeiteten Methode der Pulswellenbestimmung wurden die wichtigsten Kreislaufgrößen, die durch kreislaufwirksame Stoffe eine Veränderung erfahren, bestimmt.

Methodik

Mit Hilfe des von *Wezler und Böger* ausgearbeiteten Verfahrens wurden streng gleichzeitig Carotis- (eventuell Subclavia-), Radialis- und Femoralispuls optisch registriert. Dieses Verfahren beruht bekanntlich darauf, daß mit Hilfe des Blutdrucks, der an den oben erwähnten Stellen abgenommenen Pulskurven und der daraus berechneten Pulswellengeschwindigkeiten die weiteren maßgebenden Kreislaufgrößen berechnet werden können. Die Methode ist speziell dazu geeignet, um bei derselben Person durch mehrere aufeinanderfolgende Untersuchungen den Ablauf einer bestimmten Veränderung in der Kreislaufdynamik zu erfassen. Einzelheiten der Methodik sind in den Originalarbeiten von *Wezler und Böger* nachzusehen, außerdem ist das Verfahren, wie es an der Berner Klinik ausgeübt wird, schon von *Steinmann* dargestellt worden.

Aus den erhaltenen Pulskurven wurden folgende Größen ausgemessen:

1. Die zeitliche Verspätung Δt_f, bzw. Δt_r des Femoralis- (Radialis-) Pulses auf den Carotis-(eventuell Subclavia-)Puls in σ ($^1/_{1000}$ Sek.).
2. Die Periodendauer τ in σ.
3. Die Grundschwingung T des Femoralispulses in σ.

Mit Hilfe dieser Größen ließen sich rechnerisch folgende Werte bestimmen:

1. Die Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta und in der Art. radialis nach der Formel:

$$a_{f,\,r} = \frac{l_{f,\,r}}{\Delta t_{f,\,r}} \text{ (m/Sek)}$$

   Die Arterienlänge l wurde nach Angaben Wezlers jeweils im Anschluß an die Versuche gemessen.

2. Der Quotient a_r/a_f.
3. Der Volumelastizitätsmodul:

$$\varkappa = a^2 \cdot \varrho \ \left(10^3 \frac{\text{Dyn}}{\text{cm}^2}\right)$$

   nach O. Frank, wobei a = Pwg. im arteriellen Windkessel und ϱ = Dichte des Blutes (= 1,06).

4. Die Länge L des wirksamen Windkessels:

$$L = \lambda/4 = \frac{T \cdot a}{4} \text{ (cm)}$$

5. Das Windkesselvolumen berechnet nach Wezler und Böger:

$$Vwk = L \cdot Q \ (\text{cm}^3)$$

   wobei Q den Querschnitt des Windkessels darstellt (Bestimmung nach der *Suter*'schen Tabelle).

6. Der wirksame Elastizitätskoeffizient E′ des Windkessels nach O. Frank :

$$E' = \frac{\varkappa}{V_{wk}} \left(10^3 \frac{Dyn}{cm^5}\right)$$

7. Der nach Wezler und Böger integrierte Mitteldruck :

$$pm = Pd + (\Delta P \cdot 0{,}43)$$

8. Das Schlagvolumen :

$$SV = \frac{2 \cdot \Delta P}{E'} (cm^3)$$

9. Das Minutenvolumen :

$$MV = SV \cdot F \, (cm^3)$$

wobei F = Pulsfrequenz berechnet nach der Beziehung $F = 60/\tau$.

10. Das Durchflußvolumen in der Zeiteinheit :

$$i = \frac{SV}{\tau} \, (cm^3/Sek)$$

11. Der periphere Gesamtwiderstand nach Wezler und Böger :

$$W = \frac{Pm}{i} \left(\frac{Dyn.Sek}{cm^5}\right)$$

und der reziproke Wert 1/W.

12. Der Dämpfungsfaktor des arteriellen Systems $\frac{E'}{W}$

13. Die Herzarbeit $HA = Pm \cdot SV$ (10^6 erg) und die Herzleistung $HL = \frac{HA}{\tau}$ (10^6 erg/Sek).

Wir möchten hier kurz auf einige Punkte eintreten, die für die Beurteilung der für den Blutdruck maßgebenden Kreislaufgrößen von Wichtigkeit sind und die *Steinmann* kürzlich bei der kreislaufmechanischen Analyse des Hochdrucks eingehend besprochen hat. Nach *Wezler* und *Böger* ist die Höhe des Blutdrucks im wesentlichen bestimmt durch die Größe des Elastizitätskoeffizienten E′, das Minutenvolumen MV und den peripheren Widerstand W. Wenn nun der systolische Druck und die Druckamplitude zweifellos vom Elastizitätskoeffizienten E′ abhängig sind, so ist anderseits die Höhe des arteriellen Mitteldrucks im Gegensatz zur Ansicht von *Wezler* und *Böger* gemäß der Definitionsgleichung $\text{Widerstand} = \frac{\text{Mitteldruck} \cdot 60}{\text{Minutenvolumen}}$ nur eine Funktion von W und MV, aber nicht von E′. D. h. für einen bestimmten Mitteldruck, der fast als einzige Kreislaufgröße bei verschiedenen, auch in konstitutioneller Hinsicht sich unterscheidenden gesunden Personen sich sehr konstant verhält und nur geringe Unterschiede aufweist, gehört demnach für einen bestimmten Wert des MV ein ganz bestimmter für W, der nur soweit variabel ist, als der normalen Schwankungsbreite des Mitteldruckes entspricht. Es ist deshalb außerordentlich wichtig, daß Veränderungen von

W und MV, ebenfalls von E', nicht nur der absoluten Größe nach beurteilt werden, sondern im Verhältnis zueinander.

Die relative Beurteilung von MV und W und E' geschieht am besten auf graphischem Wege *(Steinmann)*, indem man das MV einerseits zum reziproken Wert von W, d. h. 1/W, der « Öffnung der peripheren Gefäße » oder der « Leitfähigkeit » in Beziehung setzt, anderseits zum Quotienten E'/W, dem « Dämpfungsfaktor des arteriellen Systems » (nach *Wezler und Böger).*

Die Streuung der Werte von 1/W und E'/W mit steigendem MV wurde durch Aufzeichnung der Werte von 60 Normalpersonen in das Koordinatensystem ermittelt und auf dem Diagramm durch zwei, die maximale Streuung begrenzende Geraden markiert. Für ein gegebenes MV entspricht die Streuung der normalen Schwankungsbreite des Mitteldrucks. Fallen die Werte für 1/W bei einem gegebenen MV außerhalb den durch die zwei Geraden markierten Bezirk, so deutet dies auf einen erhöhten oder erniedrigten Mitteldruck hin, je nachdem der Wert unter oder oberhalb des Normalbezirkes liegt. Wir haben in der vorliegenden Arbeit die Werte der einzelnen Untersuchungen bei jedem Versuch auf diese Weise graphisch aufgezeichnet. Die Beurteilung wird dadurch sehr erleichtert.

Versuchsanordnung

Als Versuchspersonen dienten 17 Studenten im Alter von 19 bis 26 Jahren, die bis auf 2 alle militärdiensttauglich sind. Bei diesen 17 Personen wurden 18 Versuche mit insgesamt 107 Pulswellenbestimmungen durchgeführt.

Die Versuchspersonen lagen während des ganzen Versuches mit bequem gestreckten Gliedern auf einem Sofa. Der Oberkörper war leicht erhöht. Die Versuche wurden mit Ausnahme der drei ersten am Nachmittag mindestens 2 Stunden nach dem Mittagessen durchgeführt. Nach einer Ruheperiode von mindestens ½ Stunde wurde mit den Normalaufnahmen begonnen, bei 3 Versuchen nur je eine, bei den übrigen deren zwei in Abständen von 5 bis 15 Minuten. Nachher wurde das Pervitin verabreicht : In 9 Versuchen erhielten die Versuchspersonen 4 Tabletten (= 12 mg) per os, in 9 Versuchen wurde eine Ampulle (= 15 mg) intraglutäal injiziert. Bei der peroralen Verabreichung wurden nach Einnahme des Mittels alle 10 bis 15 Minuten Puls und Blutdruck kontrolliert. Wurde eine Steigerung festgestellt, so wurde sogleich eine Pulswellenaufnahme gemacht. Dies war gewöhnlich 1 Stunde nach Einnahme des Pervitins der Fall. Weitere Aufnahmen folgten nach 2 und 3 Stunden. Bei der intramuskulären Applikation erfolgte die erste Aufnahme in der Regel schon nach 5 Minuten, weitere nach 15, 25 und 35 Minuten.

Von jeder Versuchsperson wurde außerdem ein Protokoll über die subjektiven Erscheinungen, den Einfluß auf Appetit, Arbeitsfähigkeit, Schlaf usw. aufgenommen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit den früheren Ergebnissen (*Püllen* u. a.) ist in allen unsern Versuchen eine Zunahme des *arteriellen Mitteldrucks* festzustellen. Diese beträgt im Minimum 4 %, im Maximum 40 % und im Mittel 18,3 % des Ausgangswertes. Die Mitteldrucksteigerung kommt zustande durch eine Zunahme des *diastolischen und systolischen Drucks.* Im allgemeinen nimmt der diastolische weniger zu als der systolische. Dadurch kommt es in der Regel auch zu einer Vergrößerung der *Druckamplitude.* Nur ausnahmsweise findet man eine mäßige Abnahme derselben.

In allen Versuchen kommt es ebenfalls zu einer Steigerung der *zentralen und peripheren Pulswellengeschwindigkeit.* Im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Wezler und Böger* (24) (25) mit Adrenalin und *Böger, Deppe, Wezler* (1) mit Veritol und Ephedrin nimmt allerdings die periphere Pwg. etwas stärker zu (im Mittel 18,2 %) als die zentrale (im Mittel 13,3 %). Dieser Unterschied ist in der Regel auch im Einzelversuch deutlich festzustellen. Der Quotient a_r/a_f erfährt somit mit Ausnahme von 3 Fällen eine Steigerung.

Gering sind die Veränderungen der *Pulsfrequenz.* Meist findet eine leichte Steigerung statt, allerdings hie und da erst nach einer vorangehenden leichten Abnahme. Die geringe Beeinflussung der Pulsfrequenz durch das Pervitin ist möglicherweise eine Folge der Applikationsart und der nur langsam eintretenden Wirkung.

Der *wirksame Elastizitätskoeffizient* des Windkessels steigt mit Ausnahme von 2 Fällen leicht an, durchschnittlich 12,2 %. Die Veränderungen des Elastizitätskoeffizienten sind folglich gering und erreichen bei weitem nicht die Ausmaße wie bei der intravenösen Adrenalininjektion.

Das *Minutenvolumen* erfährt in 4 Versuchen eine leichte Abnahme, in 5 Versuchen eine Zunahme von 6 bis 20 % und in 9 Versuchen eine solche von 20 bis 67 %.

Das *Schlagvolumen* verhält sich analog, da die Frequenz nur unbedeutende Schwankungen erleidet.

Die *Herzarbeit* und *Herzleistung* nehmen mit Ausnahme von zwei Fällen zu.

Die absoluten Werte des *peripheren Widerstandes* zeigen in 11 Fällen eine Abnahme, in den übrigen eine Zunahme. Die Schwankungen sind in der Regel nicht sehr groß und für sich allein schwer zu beurteilen.

Interessanter ist das gegenseitige Verhalten des Minutenvolumens und des peripheren Widerstandes, von dem die Höhe des arteriellen Mitteldruckes abhängig ist. Bei dieser Betrachtung ergibt sich, daß die häufigste Reaktionsform des Minutenvolumens und des peripheren Widerstandes darin besteht, daß nach Pervitin mit zunehmendem Minutenvolumen der periphere Widerstand meist leicht absinkt, aber nicht genügend, so daß eine Zunahme des mittleren Drucks resultiert. Nimmt man als Maßstab der normalen Korrelation zwischen Minutenvolumen und peripherem Widerstand den normalen Mitteldruck, so läßt sich die Pervitinwirkung so erklären, daß diese zu einer absoluten Zunahme des Minuten- und Schlagvolumens, zu einer relativen Zunahme des peripheren Widerstandes und damit zu einer Mitteldrucksteigerung führt, die allerdings meistens nicht sehr beträchtlich ist.

Der *Quotient* E'/W, der «Dämpfungsfaktor» des arteriellen Systems, schwankt trotz der Schwankung der absoluten Werte von E′ und W auffallend wenig.

Von dieser in etwa ¾ der Fälle auftretenden typischen Kreislaufwirkung gibt es, wie wir schon gesehen haben, einzelne Ausnahmen. So kommt es z. B. in einzelnen Versuchen zu keiner außerhalb der Fehlerbreite der Methode liegenden Abweichung des Minutenvolumens vom Ruhewert. Der Grund hierfür dürfte teilweise darin liegen, daß bei der von uns angewandten Dosierung des Pervitins, die die klinische Dosierung kaum übersteigt, die Kreislaufveränderungen an und für sich nicht groß sind und infolge der individuellen Reaktionsart der verschiedenen Versuchspersonen vermutlich manchmal so gering sein können, daß sie mit unserer Methode nicht mehr sicher feststellbar sind.

Bei der peroralen Verabreichung des Pervitins erreicht die Wirkung nach zirka einer Stunde den Höhepunkt und bleibt oft auch nach drei Stunden noch maximal. In andern Fällen wird das Maximum der Wirkung erst später erreicht. Bei der intramuskulären Injektion des Pervitins beginnt die Wirkung schon nach wenigen Minuten und steigt in der Regel bis zur 35. Minute nach der Injektion noch an. Im allgemeinen ist die Intensität bei der muskulären Applikation stärker als bei der peroralen. Allerdings ist bei jener die Dosierung auch etwas höher.

Wir führen zur Illustrierung der erwähnten Wirkungen des Pervitins auf den Kreislaufmechanismus einige *Einzelversuche* an:

1. *Versuch 7* (Tab. 1, Abb. 1 und 2).

   Dosierung: 12 mg per os.

   Die Kreislaufveränderungen gehen aus Tab. 1 und Abb. 1 und 2 hervor. Wir sehen in diesem Versuch in typischer Weise die Zunahme des systolischen, diastolischen und des Mitteldrucks sowie der Druckamplitude. Die höchsten Druckwerte werden erst nach der zweiten Stunde erreicht. Eine Zunahme erfahren eben-

Tabelle 1.

Versuch 7: H. Wo.; 26j., 12 mg Pervitin per os.

	F	RR mm Hg	Δ P mm Hg	pm mm Hg	a_f m/s.	a_r m/s.	$\frac{a_r}{a_f}$	E' $10^3 \frac{Dyn}{cm^5}$	SV cm^3	MV l	W $\frac{Dyn.Sek}{cm^5}$	HA 10^6 erg	HL $10^6 \frac{erg}{Sek}$
Vorher	45	105 65	40	82,2	4,8	7,52	1,57	1570	68,1	3,06	2120	7,5	5,61
Vorher	41	107 65	42	83	4,72	6,82	1,44	1560	70	2,98	2320	7,7	5,3
1 h . .	48	112 68	44	87	4,33	6,9	1,59	1390	84,5	4,07	1700	9,8	7,8
2 h . .	48	120 75	45	94,3	5,03	7,68	1,53	1650	73	3,5	2180	9,2	7,35
2 h 15'.	19	122 75	47	95	5,1	7,49	1,47	1720	73	3,58	2120	9,3	7,6
				+14 %	+8 %	+12 %		+10 %		+37 %	−26 %		

Subjektives Empfinden: Während des Versuches nichts Besonderes. Am Abend nach dem Versuch gesteigertes Arbeitsbedürfnis. Schlaf lange Zeit fehlend.

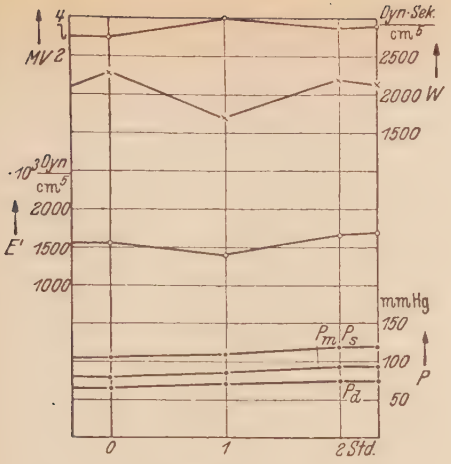


Abbildung 1.

V. 7: H. Wo., 25j., 12 mg Pervitin per os. Für alle Zeitdiagramme gilt das folgende: bei „O" wurde das Pervitin verabreicht. MV = Minutenvolumen; W = peripherer Widerstand; E' = Elastizitätskoeffizient; Ps = systolischer Blutdruck; Pm = arterieller Mitteldruck; Pd = diastolischer Blutdruck.

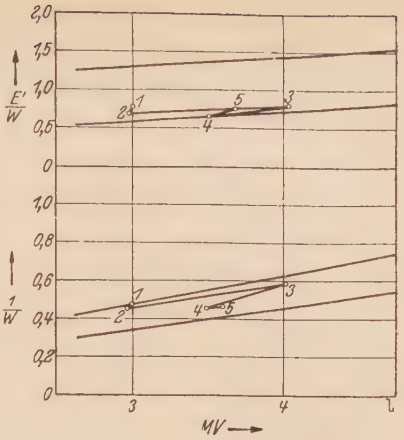


Abbildung 2.

V. 7: H. Wo., 25j., 12 mg Pervitin per os. Beziehung zwischen Minutenvolumen und peripherem Widerstand, Minutenvolumen und „Dämpfungsfaktor" E'/W. (Erklärung s. S. 6.) Das Medikament wurde bei „2" verabreicht.

falls der Elastizitätskoeffizient, das Schlag- und Minutenvolumen, während der periphere Widerstand zuerst deutlich abfällt, dann wieder ansteigt. Bei der gegenseitigen Betrachtung von MV und W zeigt sich, wie mit steigendem MV letzterer sinkt. Die Senkung ist aber nicht proportional zu MV, so daß der Mitteldruck leicht ansteigt, aber doch nicht so stark, daß er die Norm überschreitet (siehe Abb. 2). Das Verhältnis E'/W bleibt ebenfalls innerhalb der Norm.

2. *Versuch 14* (Tab. 2, Abb. 3 und 4).

Dosierung: 1 Amp. (15 mg) intramuskulär.

Im Verhältnis zur Pervitinwirkung bei peroraler Verabreichung sind hier die Kreislaufveränderungen begreiflicherweise deutlich stärker. Die Drucksteigerung geht über das normale Maß hinaus, das Maximum wird schon nach 20 Minuten erreicht. Schlag- und Minutenvolumen sowie Elastizitätskoeffizient steigen deutlich an, während der periphere Widerstand absolut absinkt. Wie aus Abb. 4 deutlich hervorgeht, ist die Widerstandsabnahme im Verhältnis zum Minutenvolumen zu gering, d. h. der Widerstand nimmt relativ zum Minutenvolumen zu, die Werte fallen außerhalb der

Tabelle 2.

Versuch 14: U. Fr., 22½j., 15 mg Pervitin intramuskulär.

	F	RR mm Hg	Δ P mm Hg	pm mm Hg	a_f m/s.	a_r m/s.	$\frac{a_r}{a_f}$	E' $10^6 \frac{Dyn}{cm^5}$	SV cm^3	MV l	W Dyn. Sek cm^5	HA 10^6 erg	HL 10^6 erg Sek
Vorher	57	118/72	46	91,7	5,43	7,02	1,29	1750	70,4	4,0	1820	8,6	8,15
Vorher	58	118/70	48	90,6	5,55	7,15	1,29	1800	71	4,12	1760	8,6	8,35
3′ . .	61	133/75	58	100,0	5,97	8,0	1,34	1930	80,5	4,88	1660	10,75	10,85
10′ . .	55	158/82	76	114,0	6,7	8,47	1,26	2160	93,5	5,15	1790	14,3	13,1
20′ . .	65	165/80	85	116,6	6,52	8,35	1,28	2200	103	6,71	1390	16,1	17,5
30′ . .	62	157/82	75	114,2	6,95	8,82	1,27	2370	84,3	5,3	1730	12,8	13,4
				+28 %	+25 %	+23 %		+31,5 %		+63 %	−21 %		

Subjektive Empfindungen: „Während des Versuches ca. 15 Min. starkes Herzklopfen. Sonst nichts Besonderes.

Im Anschluß an den Versuch Schwergefühl in den Beinen und Nervosität. Das Ganze schien mir am ehesten vergleichbar mit dem unangenehmen Gefühl vor einem Examen oder mit dem Startfieber vor einem Rennen.

Beim Nachtessen ausgesprochen schlechter Appetit. Trockene Mundschleimhaut, zäher Speichel. Am Abend fühlte ich mich geistig sehr angeregt. Um 12 h versuchte ich zu schlafen. Da dies nicht möglich war, erhob ich mich um 1 h 30 wieder und begann zu arbeiten. Ich arbeitete mit Leichtigkeit und ohne Ermüdungserscheinungen bis morgens 4 h. Auch jetzt konnte ich noch nicht einschlafen und blieb noch bis 5 h. wach. Später ca. 1½ h leiser Schlaf. Am darauffolgenden Tag große Müdigkeit, am Abend sehr guter und tiefer Schlaf."

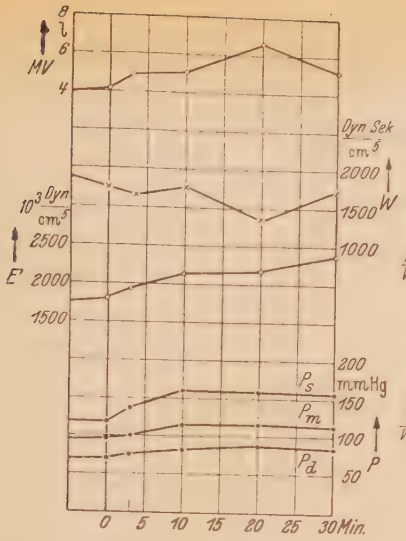


Abbildung 3.

V. 14: U. Fr., 22½j., 15 mg Pervitin intramuskulär. Zeitliche Veränderung der Größen MV, W, E' und P.

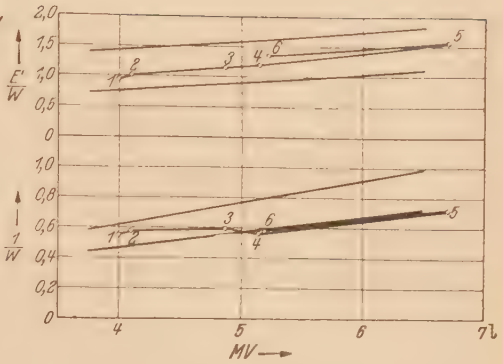


Abbildung 4.

V. 14: U. Fr., 22½j., 15 mg Pervitin intramuskulär. Beziehung zwischen Minutenvolumen und peripherem Widerstand, Minutenvolumen und „Dämpfungsfaktor" E'/W.

Normalzone (Abb. 4). Im Gegensatz dazu ist das Verhältnis E'/W während der ganzen Versuchsdauer normal, die Werte bewegen sich die ganze Zeit innerhalb der Norm.

3. *Versuch 16* (Tab. 3).
   Dosierung : 1 Amp. (15 mg) intramuskulär.

4. *Versuch 17* (Tab. 4).
   Dosierung : 1 Amp. (15 mg) intramuskulär.

Auch in den Versuchen 16 und 17 ist das Verhalten gleich wie in Versuch 14.

Diese 4 Beispiele zeigen den typischen Reaktionsablauf bei Pervitinwirkung. Vor allem wird daraus das quantitativ verschiedene Verhalten bei peroraler und intramuskulärer Verabreichung ersichtlich, das freilich nicht in allen Fällen so frappant ist.

5. *Versuch 6* (Tab. 5).
   Dosierung : 12 mg per os.

6. *Versuch 12* (Tab. 6, Abb. 5 und 6).
   Dosierung : 1 Amp. (15 mg) intramuskulär.

Tabelle 3.

Versuch 16: Gi., 19½j., Dosis 15 mg intramuskulär.

	F	RR mm Hg	⊿ P mm Hg	pm mm Hg	a_f m/s.	a_r m/s.	$\frac{a_r}{a_f}$	E' $10^3 \frac{Dyn}{cm^5}$	SV cm^3	MV l	W $\frac{Dyn.Sek}{cm^5}$	HA 10^6 erg	HL $10^6 \frac{erg}{Sek}$
Vorher	59	123/73	50	94,5	4,93	7,24	1,47	1650	81	4,77	1600	10,2	10
Vorher	59	126/70	56	94	4,73	7,03	1,49	1620	92,5	5,45	1370	11,55	11,4
6' . .	55	145/80	65	108	5,65	7,8	1,38	2000	87	4,8	1810	12,5	11,4
9½' .	54	170/78	92	118	6,0	8,68	1,45	2010	122	6,6	1440	19,3	17,3
20' . .	67	177/80	97	121	6,3	8,6	1,36	2220	116	7,8	1250	18,8	20,8
30' . .	59	173/90	83	125	5,9	8,15	1,38	2100	104,5	6,2	1620	17,4	17,1
35' .	55	165/86	79	120	6,33	8,4	1,33	2150	97,5	5,4	1770	15,6	14,4
				+33 %	+34 %	+17 %		+37 %		+43 %	−9 %		

Die Vp. sprach schon während des Versuchs deutlich auf das Medikament an. Vp. gab an, sich sehr wohl zu fühlen und bezeichnete den Zustand als „eines der schönsten Gefühle seines Lebens". Dieses extreme Wohlbefinden ließ nach ca. ½ h nach, es blieb aber immer noch sehr angenehmes Gefühl mit gesteigertem Leistungsbedürfnis und Optimismus zurück.

In der Nacht konnte Vp. überhaupt nicht schlafen. Am nächsten Tag fühlte er sich wohl etwas abgeschlagen, aber geistig immer noch außerordentlich frisch, und am nächsten Abend (also mehr als 24 h nach der Injektion) war das Schlafbedürfnis immer noch derart vermindert, daß Vp. noch einmal bis nach Mitternacht aufblieb.

Tabelle 4.

Versuch 17: Ja., 24½j., Dosis 15 mg intramuskulär.

	F	RR mm Hg	Δ P mm Hg	pm mm Hg	a_f m/s.	a_r m/s.	$\frac{a_r}{a_f}$	E' $10^3 \frac{Dyn}{cm^5}$	SV cm^3	MV l	W Dyn. Sek cm^5	HA 10^6 erg	HL $10^6 \frac{erg}{Sek}$
Vorher	58	124/60	64	87,5	6,1	8,6	1,41	1960	86,6	5,02	1400	10,0	9,8
Vorher	55	114/60	54	83,0	6,02	8,15	1,35	1940	74,5	4,08	1630	8,25	7,6
5' . .	53	119/60	59	85,4	5,97	8,58	1,43	1750	89,5	4,7	1450	10,2	8,9
15' . .	52	160/70	90	108,8	6,7	9,42	1,4	2060	115,5	5,97	1560	16,7	14,4
25' . .	55	170/75	95	115,5	6,72	9,7	1,44	2060	123,0	6,85	1350	18,9	17,5
35' . .	54	168/78	90	116,6	6,77	9,76	1,44	2080	115,0	6,27	1480	17,8	16,2
				+40 %	+12 %	+20 %		+7,2 %		+67 %	−17 %		

Während des Versuchs und unmittelbar nachher keine besondere subjektive Wirkung.
Nachts kein Schlafbedürfnis, gesteigerte Arbeitsfreudigkeit. Vp. arbeitete bis morgens früh.

Tabelle 5.

Versuch 6: F. Kö., 24j., 12 mg Pervitin per os.

	F	RR mm Hg	Δ P mm Hg	pm mm Hg	a_f m/s.	a_r m/s.	$\frac{a_r}{a_f}$	E' $10^3 \frac{\text{Dyn}}{\text{cm}^5}$	SV cm^3	MV l	W $\frac{\text{Dyn-Sek}}{\text{cm}^5}$	HA 10^6 erg	HL $10^6 \frac{\text{erg}}{\text{Sek}}$
Vorher	52	132/70	62	96,7	5,81	6,33	1,09	1520	109,0	5,68	1370	14,0	12,1
Vorher	52	130/70	60	95,8	5,77	6,33	1,1	1550	103,5	5,4	1420	13,2	11,5
1 h . .	50	130/78	52	100,4	6,17	6,17	1,0	1720	80,8	4,04	1980	10,8	9,1
2 h . .	52	139/83	56	105	6,18	6,33	1,02	1790	83,5	4,35	1950	11,7	10,1
2 h 5′ .	56	140/82	58	107	6,2	6,54	1,05	1940	85,5	4,47	1780	11,9	10,6
				+12 %	+7 %	+3 %		+20 %		−25 %	+40 %		

Subjektive Empfindungen: Während des Versuchs bemerkte Vp. nichts Besonderes. Ca. 1 h nach Beendigung des Versuches fühlte sich Vp. etwas „komisch". Dieses unangenehme Gefühl dauerte 10 Min. an. Schlaf in der darauffolgenden Nacht normal.

Tabelle 6.

Versuch 12: C. St., 25j., 15 mg Pervitin intramuskulär.

	F	RR mm Hg	Δ P mm Hg	pm mm Hg	a_f m/s.	a_r m/s.	$\frac{a_r}{a_f}$	E' $10^3 \frac{\text{Dyn}}{\text{cm}^5}$	SV cm^3	MV l	W $\frac{\text{Dyn.Sek}}{\text{cm}^5}$	HA 10^6 erg	HL $10^6 \frac{\text{erg}}{\text{Sek}}$
Vorher	63	110/65	45	84,4	4,64	7,63	1,64	1690	71	4,5	1500	8	8,45
Vorher	63	108/60	48	80,5	4,5	7,23	1,61	1630	78,8	4,9	1300	8,45	8,9
5' . .	58	105/70	35	85	4,73	7,4	1,56	1430	65,5	3,78	1820	7,4	7,15
15' . .	55	113/78	35	93	5,05	8,04	1,59	1560	60	3,3	2270	7,45	6,8
25' . .	55	122/82	40	99,2	5,19	8,8	1,69	1670	64,1	3,52	2260	8,45	7,7
55' . .	57	130/92	38	108,3	5,38	9,28	1,72	1700	59,7	3,4	2560	8,6	8,1
				+35 %	+19 %	+28 %		+4,3 %		−33 %	+97 %		

Subjektive Empfindungen: Zwischen der 15. und 40. Minute nach der Injektion hatte Vp. deutliches Herzklopfen. Kein Tremor, kein Schweißausbruch, keine Erregung. Während des ganzen Versuches fühlte sich Vp. eher schläfrig als angeregt. Es fiel das häufige, nervös anmutende Gähnen auf. Vp. gab an, „gar nichts zu spüren".

In der Nacht nach dem Versuch (4—5 h später) fühlte sich Vp. dann aber sehr angeregt. Er unterhielt sich bis spät sehr angeregt und begann anschließend, da an Schlafen nicht zu denken war, verschiedene Zeitungen durchzulesen. Gegen 2 h nachts konnte er einschlafen. Schlaf soll sich sofort eingestellt haben.

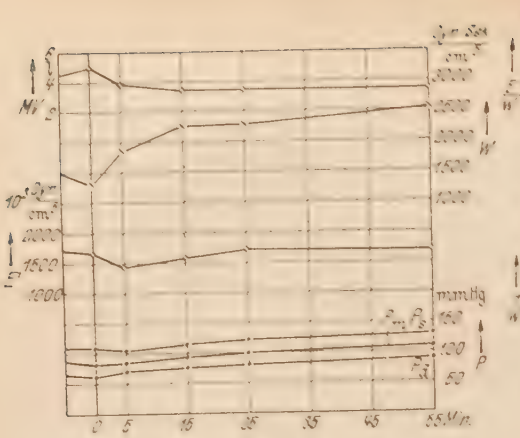


Abbildung 5.

V. 12: C. St., 25j., 15 mg Pervitin intramuskulär. Zeitliche Veränderung der Größen MV, W, E' und P.

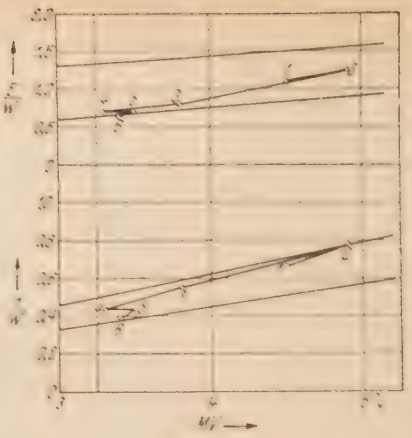


Abbildung 6.

V. 12: C. St., 25j., 15 mg Pervitin intramuskulär. Beziehung zwischen Minutenvolumen und peripherem Widerstand, Minutenvolumen und „Dämpfungsfaktor" E. W.

Beispiele 5 und 6 demonstrieren den Reaktionsablauf, wie wir ihn nur selten (bei insgesamt 4 Fällen) feststellen konnten (vgl. Tab. 5 und 6 sowie Tab. 9). Es kommt ebenfalls zu einer mäßigen Mitteldrucksteigerung, aber diese wird hier hervorgerufen durch eine deutliche Steigerung des peripheren Widerstandes bei Abnahme des Minutenvolumens um maximal 33 %. Der diastolische Druck nimmt stärker zu als der systolische, die Amplitude wird daher kleiner.

Besondere Beachtung verdienen die beiden folgenden Versuche. Es handelt sich einerseits um einen Fall von Asthma bronchiale mit vagotonischer Einstellung des Organismus (V. 19), anderseits um eine labile Hypertension bei sympathicotonischer Vegetationslage (V. 2). Beide Fälle sind als Grenzfälle des Normalen aufzufassen, werden aber wegen ihres interessanten Verhaltens dennoch hier besprochen.

7. *Versuch 19* (Tab. 7, Abb. 7 und 8).

Dosierung: 1 Amp. (15 mg) intramuskulär.

Die vagotonische Einstellung der Versuchsperson kommt schon in den Ruhewerten zum Ausdruck. Das Ruheminutenvolumen beträgt nur 2.2 Liter, der periphere Widerstand ist mit 3400, resp. 3520 Einheiten sehr hoch. Man kann nach *Wezler, Thauer, Greven* (27) daraus auf einen erhöhten Vagotonus schließen. Die Mitteldrucksteigerung beträgt nach Pervitin 13 %, sie geht nicht über die Normalzone hinaus. Das Minutenvolumen nimmt um 50 % zu.

Tabelle 7.

Versuch 19: F. Wv., 20j., Asthma bronchiale. 15 mg Pervitin intramuskulär.

	F	RR mm Hg	ΔP mm Hg	pm mm Hg	a_f m/s.	a_r m/s.	a_r / a_f	E 10^3 Dyn cm^5	SV cm^3	MV l	W Dyn.Sek cm^5	HA 10^7 erg	HI 10^7 erg Sek
Vorher	55	114 80	34	94,6	6,55	7,65	1,17	2240	40,6	2,24	3400	5,1	4,75
Vorher	55	116 80	36	95,5	6,92	7,42	1,07	2480	38,8	2,15	3520	4,9	4,55
5 . .	55	117 82	35	97	6,75	8,05	1,19	2410	38,8	2,14	3660	5	5,6
15 . .	57	121 89	41	97,6	6,73	8,05	1,19	2260	48,5	2,76	2820	6,3	6
25 . .	62	131 86	45	105,3	7,04	8,04	1,14	2340	51,3	3,22	2620	7,2	7,5
35 . .	64	132 90	42	108	6,8	8,25	1,21	2340	47,9	3,09	2800	6,9	7,15
				+13 %	+2 %	+11 %		−9 %		+50 %	−25 %		

Subjektive Empfindungen: Während des Versuches keine besonderen Wahrnehmungen. Befreite Atmung. Vp. verglich den Effekt mit demjenigen verschiedener Asthmamittel.

Nachts gesteigerte Aktivität und vermindertes Schlafbedürfnis. Am nächsten Tag große Müdigkeit, aber immer noch kein Schlaf. Auch die 2. Nacht schlief Vp. schlecht. Vp. hatte den Eindruck einer „schädlichen Wirkung".

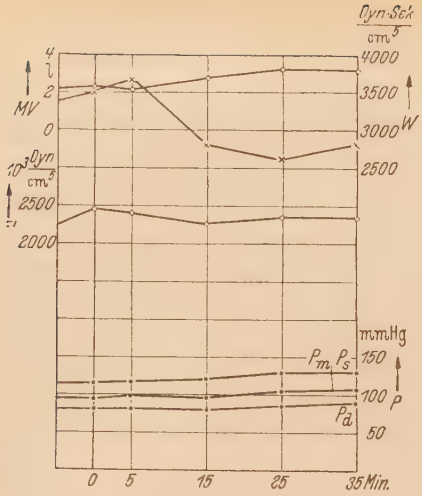


Abbildung 7.
V. 19: Fr. Wy., 26j., Asthma bronchiale, 15 mg Pervitin intramuskulär. Zeitliche Veränderung der Größen MV, W, E′ und P.

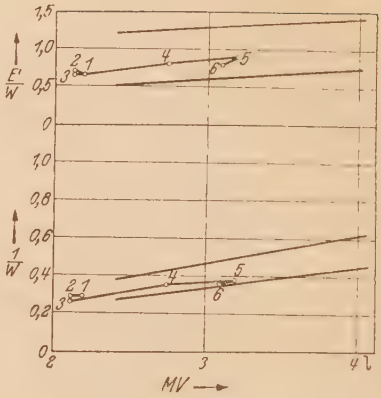


Abbildung 8.
V. 19: Fr. Wy., 26j., Asthma bronchiale, 15 mg Pervitin intramuskulär. Beziehung zwischen Minutenvolumen und peripherem Widerstand, Minutenvolumen und „Dämpfungsfaktor" E′/W.

der periphere Widerstand um 25 % ab. Es besteht auch hier eine relative Zunahme des peripheren Widerstandes. Der Quotient E′/W bewegt sich dagegen wiederum innerhalb der Norm.

8. *Versuch 2* (Tab. 8, Abb. 9 und 10).
Dosierung : 12 mg per os.

Vp. 2 befindet sich seit einiger Zeit wegen eines erhöhten Ruheblutdrucks in ärztlicher Kontrolle. Für die Annahme einer nephrogenen Hypertension fehlen jegliche Anhaltspunkte. Da namentlich nur der systolische Druck erhöht ist und ein großes Ruheminutenvolumen mit kleinem peripherem Widerstand vorliegt, ist die Annahme eines erhöhten Sympathicotonus naheliegend.

Die Ruhewerte liegen bei dieser Versuchsperson (Abb. 10) schon am Rande der Normalzone und gleiten unter Pervitin darüber hinaus, d. h. der Mitteldruck erhöht sich über die Norm. Prozentual nimmt dieser um 7 % zu, das Minutenvolumen um 10 % und auch der periphere Widerstand um 7 % zu. Der Quotient E′/W verändert sich auch hier nur der Norm entsprechend, d. h. auf Abb. 10 bewegt er sich ziemlich parallel der Begrenzung der Normalzone.

Tabelle 8.

Versuch 2: P. Zü., 23j., labile leichte Hypertension, 12 mg Pervitin per os.

	F	RR mm Hg	J P mm Hg	pm mm Hg	a_f m/s.	a_r m/s.	a_r a_f	E' 10^3 Dyn cm^5	SV cm^3	MV l	W Dyn.Sek cm^5	HA 10^6 erg	HL 10^6 erg Sek
Vorher	71	142/75	67	103	6,67	9,1	1,36	1960	91,3	6,44	1290	12,6	14,8
1 h . .	72	152/80	72	111	6,72	9,17	1,36	1960	98,5	7,08	1245	14,6	17.6
2 h . .	68	152/80	72	111	6,81	10	1,47	2010	95,5	6,5	1385	14,1	15,8
				+8 %	+2 %	+10 %		+2 %		+10 %	+7 %		

Subjektive Empfindungen: Vp. erwartete eine starke Allgemeinreaktion nach Verabreichung des Pervitins. Demgegenüber stellte sich sozusagen keine psychische und nur eine sehr geringe Kreislaufwirkung ein. Schlaf normal.

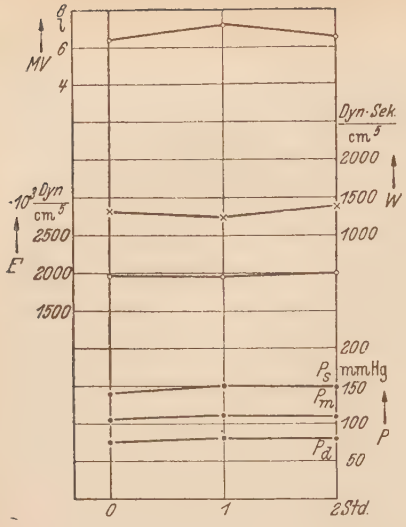


Abbildung 9.

V. 2: P. Zü., Labile leichte Hypertension (Sympathicotonus). 12 mg Pervitin per os. Zeitliche Veränderung der Größen MV, W, E' und P. Nur ein Normalversuch. Verabreichung des Medikaments unmittelbar nachher, bei „O".

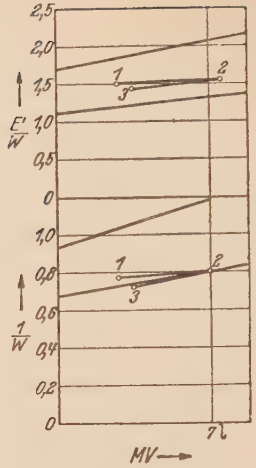


Abbildung 10.

V. 2: P. Zü., 23j. Labile leichte Hypertension (Sympathicotonus). 12 mg Pervitin per os. Beziehung zwischen Minutenvolumen und peripherem Widerstand. Minutenvolumen und „Dämpfungsfaktor" E'/W.

Diese beiden Fälle mit extremer vegetativer Einstellung zeigen somit eine übereinstimmende Pervitinwirkung, die sich nur in bezug auf die Ausgangslage unterscheidet. Prozentual auf die Ruhewerte bezogen sind die Veränderungen beim « Vagotoniker » auffallenderweise sogar größer als beim « Sympathicotoniker ».

Eine Zusammenstellung der prozentualen Abweichungen von den Ruhewerten bei sämtlichen angestellten Versuchen findet sich auf Tabelle 9.

Tabelle 9

Maximale Veränderungen von Mitteldruck Pm, Pulswellengeschwindigkeit der Aorta a_f und der Art. radialis a_r, Elastizitätskoeffizient E', Minutenvolumen MV und peripherem Widerstand W in %

Versuch Nr.	Pm %	a_f %	a_r %	E' %	MV %	W %
1.	+ 6	+ 6	+ 16	+ 2	+ 25	— 16
* 2.	+ 7	+ 2	+ 10	+ 3	+ 10	— 3
3.	+ 23	+ 15	+ 20	+ 17	— 16	+ 60
4.	+ 7	+ 17	+ 21	— 8	+ 59	— 32
5.	Resultate nicht zu verwerten !					

Versuch Nr.	Pm %	a_r %	a_r %	E' %	MV %	W %
* 6.	+ 12	+ 7	+ 3	+ 20	— 25	+ 40
* 7.	+ 14	+ 6	+ 12	+ 9	+ 36	— 26
8.	+ 32	+ 17	+ 26	+ 9	+ 30	— 2
9.	+ 17	+ 6	+ 10	+ 11	+ 12	0
10.	Resultate nicht zu verwerten !					
11.	+ 15	+ 20	+ 36	+ 31	+ 10	0
*12.	+ 35	+ 19	+ 28	+ 4	— 33	+ 75
13.	+ 19	+ 17	+ 16	+ 23	+ 6	+ 11
*14.	+ 28	+ 25	+ 23	+ 32	+ 63	— 21
15.	+ 18	+ 21	+ 36	+ 14	— 15	+ 26
*16.	+ 33	+ 34	+ 17	+ 37	+ 43	— 9
*17.	+ 40	+ 12	+ 20	+ 7	+ 67	— 17
18.	+ 15	+ 10	+ 17	+ 18	+ 20	— 1
*19.	+ 13	+ 2	+ 11	— 9	+ 50	— 25
20.	+ 20	+ 8	+ 15	— 11	+ 33	— 11

Bemerkung :

Die mit * bezeichneten Versuche wurden im Rahmen dieser Arbeit tabellarisch dargestellt.

In den Versuchen 1 bis 11 wurden 12 mg per os und in den Versuchen 12 bis 20 15 mg intramuskulär verabreicht.

Besprechung der Ergebnisse

Die *Änderungen des Kreislaufmechanismus* unter Pervitineinwirkung bei der Großzahl unserer Versuchspersonen sind gekennzeichnet durch eine Steigerung des arteriellen Drucks, eine Zunahme des Schlag- und Minutenvolumens, eine Zunahme des Elastizitätskoeffizienten des Windkessels und eine relative Zunahme des peripheren Widerstandes im Verhältnis zum Minutenvolumen. Absolut gesehen nimmt der periphere Widerstand bei Zunahme des Minutenvolumens wohl ab, erreicht aber im allgemeinen gegen Schluß der Versuche höhere Werte als am Anfang derselben. Die Frequenz ändert sich in den meisten Fällen auffallend wenig.

An dieser zuletzt angeführten relativen Widerstandszunahme läßt sich, wie übrigens schon an der immer vorhandenen Blutdrucksteigerung die *kreislaufbelastende Wirkung* des Pervitins auf den ruhenden Kreislauf erkennen. Da es sich bei unsern Versuchen ja ausschließlich um Ruheversuche handelte, kann hier nur auf die Ruhewirkung eingegangen werden. Wie es sich mit der Wirkung bei schwerer Arbeit verhält, ist mit Hilfe von Analogieschlüssen nur schwer abzuleiten und sollte in

speziellen Untersuchungen noch abgeklärt werden. Durch unsere Untersuchungen konnte aber gezeigt werden, daß schon der ruhende Kreislauf unter Pervitineinfluß in einen Zustand erhöhter Leistung gebracht wird. Durch die Zunahme des Minutenvolumens erfährt das Herz eine Leistungssteigerung, die oft beträchtliche Zeit andauert. Gerade diese lange Wirkungsdauer, die von den meisten Autoren erwähnt wird und auch in unsern Versuchen immer wieder bestätigt werden konnte, macht das Pervitin daher zu einem sehr gefährlichen Kreislaufmittel. Eine zu häufige Verwendung, besonders hoher kreislaufwirksamer Dosen, muß als unbedingt schädlich betrachtet werden.

Vergleichen wir die Pervitinwirkung mit derjenigen des Adrenalins, wie sie von *Wezler und Böger* (24) resp. von *Böger, Deppe, Wezler* (1) gefunden wurde, so findet man auch dort eine Zunahme des arteriellen Mitteldrucks, des Minutenvolumens und entsprechende Abnahmen des peripheren Widerstandes. Im Gegensatz zur Adrenalinwirkung sind aber die Kreislaufveränderungen beim Pervitin nicht begleitet von einer Tachycardie. In dieser Beziehung gleicht die Pervitinwirkung eher derjenigen des Ephedrins. Allerdings unterscheidet sich diese wiederum dadurch, daß es zu einer Abnahme des Minutenvolumens und Zunahme des peripheren Widerstandes führt.

Das Adrenalin hat nach *Böger, Deppe, Wezler* neben seiner Wirkung auf die Peripherie eine ausgesprochene Sympathicuswirkung (Herzwirkung), die in der Zunahme des Minutenvolumens verbunden mit Pulsfrequenzsteigerung zum Ausdruck kommt. Demgegenüber wäre das Pervitin mit seiner Minuten- und Schlagvolumenvermehrung *ohne* Zunahme der Pulsfrequenz ein Stoff mit reiner Gefäßwirkung. Die Zunahme des Schlag- und Minutenvolumens wäre als Folge eines vermehrten Blutangebotes an das Herz aufzufassen.

Ob dem Pervitin nur eine Gefäßwirkung oder auch eine Herzwirkung zukommt, ist schwierig zu sagen. Man muß hingegen annehmen, daß beides vorliegt, denn für die Annahme einer Herzwirkung spricht immerhin, daß die Zunahme des Minutenvolumens und der Herzarbeit sehr lange anhalten. Wäre die Steigerung des Minutenvolumens nämlich nur passiv durch vermehrtes Blutangebot bedingt, so müßte erwartet werden, daß diese in kurzer Zeit durch Einsetzen von Regulationsmechanismen wieder ausgeglichen wird.

Bei all diesen vergleichenden Betrachtungen muß aber immer daran gedacht werden, daß die Applikation der zum Vergleich herangezogenen Mittel auf intravenösem Wege geschah und daher nur kurzfristige, aber dafür eventuell tiefergreifende Änderungen des Kreislaufs zur Folge hatte.

Die Wirkungsweise des Pervitins ist außerdem stark beeinflußt durch die Konstitution und die *vegetative Struktur* des Individuums, worauf auch schon *Püllen* hinwies. Wie sehr zum Beispiel die vegetative

Tonuslage von Bedeutung ist, mag folgende Gegenüberstellung zweier Selbstversuche zeigen, die an verschiedenen Tagen und zu verschiedenen Tageszeiten gemacht wurden. Es zeigen sich zum Teil beträchtliche Unterschiede in den prozentualen Veränderungen der maßgebenden Größen.

Tabelle 10

Prozentuale Veränderungen von Pm, a_f, a_r, E', SV, MV, W.

	31. 3. nachmittags	8. 4. vormittags	
Mitteldruck Pm	+ 28 %	+ 20 %	
Pwg. Aorta a_f	+ 25 %	+ 8 %	
Pwg. Radialis a_r	+ 23 %	+ 15 %	
Elastizitätskoeffizient E' . . .	+ 31 %	— 11 %	(!)
Schlagvolumen SV	+ 45 %	+ 26 %	
Minutenvolumen MV	+ 63 %	+ 33 %	
periph. Widerstand W	— 21 %	— 11 %	

Während beim einzelnen Individuum so starke Schwankungen in der Wirkungsweise möglich sind, zeigten demgegenüber zwei vegetativ extrem eingestellte Individuen die gleiche Reaktionsform. Es zeigt dies nur, wie schwer die Verhältnisse im einzelnen zu überblicken sind und wie unzulänglich irgendwelche Schematisierung und Typisierung ist.

Wir haben nicht in allen Fällen die erwähnte typische Reaktionsform gefunden. In vier Fällen (s. V. 6 und 12) kam es sogar zu einer Abnahme des Minutenvolumens und gleichzeitiger Zunahme des peripheren Widerstandes. Hierzu ist nur zu bemerken, daß schon von *Böger*, *Deppe*, *Wezler* (1) darauf hingewiesen wurde, daß man für ein bestimmtes Mittel nicht charakteristische Kreislaufveränderungen erwarten darf.

Wir haben bis dahin nur von der Kreislaufwirkung des Pervitins gesprochen. In den meisten unserer Fälle war ebenfalls eine *psychische Wirkung* festzustellen. Da diese bekanntlich schon vor der kreislaufdynamischen bei kleinen Dosen auftritt, war sie bei unsern Versuchspersonen meist sehr ausgesprochen. Namentlich bei der intramuskulären Applikation des Pervitins trat oft eine starke psychische Erregbarkeit auf, die vielfach zu einem völligen Fehlen des Schlafbedürfnisses in der folgenden Nacht führte.

Die am häufigsten festgestellte Kreislaufwirkung des Pervitins, nämlich die mäßige Steigerung des Mitteldrucks, die Zunahme des Minutenvolumens und die relative Zunahme des peripheren Widerstandes im Zusammenhang mit der psychischen Wirkung spricht rein theoretisch für eine erfolgversprechende Anwendung des Mittels bei Rekonvaleszenten und bei psychischen Hemmungszuständen, namentlich auch deshalb, weil die Wirkung lange anhält. In all diesen Fällen, wo

man eine psychisch stimulierende Wirkung des Pervitins erstrebt, wird man sich mit Dosen von maximal 9 mg (= 3 Tabl.) begnügen können. Bei Anwendung so geringer einmaliger Dosen scheint außer der von *Kramer* (7) u. a. beschriebenen Suchtgefahr keine nennenswerte Gefahr vorzuliegen.

Anders verhält es sich nun, wenn größere Dosen verwendet und große körperliche Leistungen unter Pervitin vollbracht werden. Wenn auch die kreislaufschädigende Wirkung bei der Arbeit nicht erwiesen ist, bringt doch die enthemmende Wirkung des Pervitins sicherlich eine große Gefahr der Überanstrengung mit sich. Es ist daher nicht verwunderlich, daß sich die Berichte über Kollapse, schwere Zusammenbrüche u. ä. in letzter Zeit häufen, wobei zu berücksichtigen ist, daß man heute über Spätschäden, die infolge übermäßigen Pervitingebrauchs entstanden sind, noch gar keine Erfahrung hat. Wenn man schon aus ethischen Gründen unbedingt gegen das *Doping* im Sport eingestellt ist, ist die Verwendung des Pervitins erst recht aus medizinischen Gründen abzulehnen. Ein Mittel, das nach *Szakall* (21) « auf nervösem Weg zu einer restlosen Ausnützung der Leistungsreserven führt », gehört nicht in den Sport, und es ist ein schlechtes Zeichen von der Entwicklung des Sports. wenn solche und ähnliche Reizmittel zur Erzielung sportlicher Erfolge herangezogen werden müssen.

Zusammenfassung

In 18 Versuchen wurde nach der Methode von *Wezler* und *Böger* die kreislaufdynamische Wirkung des Pervitins bei jungen, gesunden Versuchspersonen in Ruhe untersucht. Zur Hälfte wurde das Pervitin per os in einer Dosierung von 12 mg, zur Hälfte intramuskulär in einer solchen von 15 mg verabreicht.

In allen Fällen kam es zu einer meist geringgradigen Zunahme des arteriellen Mitteldrucks. In etwa ⅔ der Fälle war diese hervorgerufen durch eine Zunahme des Schlag- und Minutenvolumens und gleichzeitige absolute Abnahme des peripheren Widerstandes. Relativ zur Größe des Minutenvolumens war aber der Widerstand zu groß. Der Elastizitätskoeffizient variierte derart, daß der Quotient E/W. d. h. die Dämpfung des arteriellen Systems stets normal blieb. Die Pulswellengeschwindigkeit stieg stets an, die periphere etwas mehr als die zentrale. Auch bei zwei vegetativ extrem eingestellten Individuen trat diese Reaktionsform auf.

In zwei Fällen kam es zu einer Abnahme des Minutenvolumens und absoluten sowie relativen Zunahme des peripheren Widerstandes.

Es wird speziell die Wichtigkeit der gleichzeitigen Beurteilung der für die Größe des Blutdrucks maßgebenden Größen betont, da die

Kenntnis der absoluten Größe dieser Faktoren allein die Kreislaufsituation nicht genau wiedergibt.

Die Pervitinwirkung zeichnet sich außerdem aus durch die lang anhaltende Dauer der Kreislaufveränderung, besonders bei peroraler Verabreichung und durch das Fehlen einer wesentlichen Steigerung der Pulsfrequenz.

Literaturverzeichnis

1. *Böger, Deppe, Wezler :* Naunyn-Schmiedebergs Archiv, **189,** 480.
2. *Flügel :* Klin. Wschr. **1938, Bd. II,** 1286.
3. *Franke :* Klin. Wschr. **1938, Bd. II,** 1699.
4. *Graf :* Arb. Physiol. **1939, Bd. 10,** 692.
5. *Hauschild :* Naunyn-Schmiedebergs Archiv, **191,** 465.
6. *Heinen :* Med. Welt **1938,** 1637.
7. *Kramer :* Münch. Med. Wschr. **1941,** 419.
8. *Lehmann, Straub, Szakall :* Arb. Physiol. **1939, Bd. 10,** 680.
9. *Lemmel, G. und J. Hartwig :* Dtsch. Arch. klin. Med. 1940, **185,** 626.
10. *Liebendörfer :* Münch. Med. Wschr. 1940, 1182.
11. *Püllen :* Münch. Med. Wschr. **1939,** II. Bd., 1001.
12. — Z. für Kreislaufforschg. **1939,** 448.
13. *Rein, Schneider :* Z. Biologie **91** (1930), 13.
14. *Schoen :* 11. Tg. d. dtsch. Ges. f. Kreislaufforschg. **1938,** 80.
15. *Schoenholtzer :* Schw. med. Wschr. **1941,** I. 119.
16. *Seifert :* Dtsch. med. Wschr. **1939,** I. 913.
17. *Speckmann :* Der Nervenarzt **1939,** Heft 7, 350.
18. *Steinmann :* « Ueber den Kreislaufmechanismus beim Hochdruck » (wird veröffentlicht).
19. — Dtsch. Arch. klin. Med. 1940, **186,** 71.
20. *Stieda :* Dtsch. med. Wschr. **1939,** I. 682.
21. *Szakall :* Münch. med. Wschr. **1939,** II. 1344.
22. *Wezler :* Z. für Biologie 1935, **Bd. 96,** 261.
23. *Wezler, Böger :* « Dynamik des Kreislaufs », Erg. Physiol. **1939, 41,** 292.
24. — — Naunyn-Schmiedebergs Arch. **180,** 381.
25. — — Naunyn-Schmiedebergs Arch. **187,** 65.
26. — — Naunyn-Schmiedebergs Arch. **184,** 482.
27. *Wezler, Thauer, Greven :* Z. für d. ges. exp. Med. **1940, 107,** 673.